

10-030436

REC'D 27 SEP 2000

WIPO

PCT

HU00/74



MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P9902291

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., Budapest,

Magyarországon

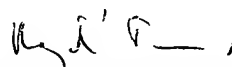
1999. 07. 07. napján 26079/99 iktatószám alatt,

Új 2,3-benzodiazepin-származékok

című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

Budapest, 2000. év 08. hó 04. napján


a Szabadalmi Főosztály vezetője

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



P9902291

26079

1999 JUL 07.

ELSŐBBSEGI PÉLDÁNY

SZOLGÁLATI TALÁL MÁNY

ÚJ 2,3-BENZODIAZEPIN- SZÁRMAZÉKOK

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT., BUDAPEST

Feltalálók:

dr. Greff Zoltán	17,0 %,	Budapest,
dr. Szabó Géza	10.0 %,	Budapest,
dr. Barkóczy József	10,5 %,	Budapest,
Rátkai Zoltán	10,5 %,	Budapest,
Dr. Blaskó Gábor	10,0 %,	Budapest,
Dr. Simig Gyula	7 %,	Budapest,
Gigler Gábor	9 %,	Budapest,
dr. Martonné Markó Bernadett	7 %,	Budapest,
dr. Lévy György	6 %,	Budakeszi,
dr. Tihanyi Károly	6 %,	Budapest,
dr. Egyed András	3 %,	Budapest,
dr. Simó Annamária	4 %	Budapest

A bejelentés napja: 1999.07.07.

Találmányunk új 2,3-benzodiazepin-származékokra, előállításukra és az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik. A találmány közelebbről az 5-ös helyzetben 4-amino- vagy -nitro-3-metil-fenil-helyettesítőt hordozó 1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepinekre, előállításukra és az e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményekre vonatkozik.

Az irodalomban számos biológiailag hatásos 2,3-benzodiazepin-származékot írtak le (pl. HU 155 572, HU 179 018, HU 191 698, HU 191 702, HU 195 788 és HU 206 719). Az irodalomban leírt vegyületek anxiolitikus, antidepresszáns, görcsgátló, izomrelaxáns és neuroprotektív hatással rendelkeznek.

A központi idegrendszer legfontosabb serkentő neurotranszmittere a glutaminsav (serkentő aminosav). A glutaminsav neurotranszmitter receptorai két csoportba oszthatók: az ionotrop (ioncsatornához kapcsolt) és a metabotrop receptorokra. Az ionotrop receptorok szerepet játszanak a központi idegrendszernek szinte minden folyamatában, így például a tanulás folyamataiban, a memória minden típusában, az akut és krónikus neurodegenerációval/sejtpusztulással járó folyamatokban. Ugyancsak szerepet játszanak a fájdalomérzetben, motoros funkcióban, vizelési reflexben, kardiovaszkuláris homeosztázisban.

Az ionotrop serkentő receptoroknak két fő típusa létezik: az NMDA és az AMPA/kainát típusú receptor. Az AMPA/kainát típusú receptorok elsősorban az úgynevezett gyors szinaptikus folyamatokért felelősek, míg az NMDA receptorok a gyors szinaptikus folyamatok által előkészített lassú szinaptikus folyamatokat szabályozzák. Az AMPA/kainát típusú receptorok antagonistái tehát közvetve az NMDA receptorok működését is befolyásolhatják. Az eddigiekből következik, hogy az AMPA/kainát receptorok antagonistáival a központi idegrendszer, és az egész szervezet számos folyamata szabályozható.

Kétféle AMPA/kainát receptor antagonistista létezik: kompetitív és nem-kompetitív antagonistista. A nem-kompetitív antagonisták a gátlás eltérő jellege miatt előnyösebbek a kompetitív antagonistáknál. A nem-kompetitív antagonisták első képviselője a mintegy 15 éve szintetizált 1-(4-amino-fenil)-4-metil-7,8-metiléndioxi-5H-2,3-diazepin. E vegyület felfedezése óta számos nem-kompetitív AMPA/kainát antagonistista 2,3-benzodiazepint állítottak elő (Donevan S. D. et. al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., **271** p25-29, 1994, Vizi E. S. et al., CNS Drug Reviews, **2** p91-126, 1996).

Az AMPA/kainát receptoron nem-kompetitív antagonistista hatású 2,3-benzodiazepinek terápiás felhasználása rendkívül sokrétű. Az általunk is előállított 2,3-benzodiazepinek felhasználhatók neuroprotektív szerként mindenféle akut és krónikus neurodegenerációval járó tünet esetén (Parkinson-betegség, Alzheimer-kór, amiotróp laterális szklerózis, gutaütés, akut fejsérülés stb.). A fentiekén kívül az AMPA/kainát antagonistista 2,3-benzodiazepinek felhasználhatók számos tünet javítására, így például epilepsziában, görcsoldásban, fájdalomcsillapításban, a hányás befolyásolásában, a skizofréniában, felhasználhatók továbbá migrén és vizeelési problémák esetén, anxiolitikumként, a gyógyszer visszavonási tünetek és a parkinsonizmus tüneteinek enyhítésére (Tarnawa I. és Vizi E. S., Restorative Neurol. Neurosci. **13** p41-57, 1998).

Találmányunk tárgya (I) általános képletű vegyületek
(mely képletben

R^1 jelentése metil-, formil-, karboxil-, cianocsoport, $-CH=NOH$, $-CH=NNHCONH_2$ vagy $-NR^5R^6$ csoport, ahol

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport vagy R^5 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy vagy több további nitrogén-, kén- és/vagy oxigénatomot tartalmazó, telített vagy telítetlen heterociklikus gyűrűt képez;

R^2 jelentése nitro- vagy aminocsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkanoilcsoport vagy $-\text{CO}-\text{NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoport, ahol

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkil- vagy kis szénatomszámú cikloalkilcsoport, vagy R^5 és R^6 a ~~nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú,~~ adott esetben egy vagy több további nitrogén-, kén- és/vagy oxigénatomot tartalmazó, telített vagy telítetlen heterociklikus gyűrűt képez;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

és a pontozott vonalak jelentése a következő:

a C^8-C^9 helyzetben levő kötés egyesítés és a C^8-N^7 helyzetben levő kötés kettőskötés, ha R^3 és R^4 nincs jelen;

a C^8-C^9 helyzetben és a C^8-N^7 helyzetben levő kötés egyesítés; ha R^3 és R^4 jelen van; és

a C^8-C^9 helyzetben levő kötés kettőskötés és a C^8-N^7 helyzetben levő kötés egyesítés, ha R^3 jelen van és R^4 nincs jelen)

és gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóik.

Az (I) általános képletű vegyületek - a benzodiazepin-gyűrű 7,8- és 8,9-helyzetében levő kettőskötésektől függően - három csoportba sorolhatók.

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek a C^8-C^9 helyzetben egyesítést és a C^8-N^7 helyzetben kettőskötést tartalmaznak, és R^3 és R^4 nincs jelen, az (IA) általános képletnek felelnek meg (mely képletben R^1 és R^2 jelentése a fent megadott).

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek a C^8-C^9 és C^8-N^7 helyzetben egyesítést tartalmaznak és R^3 és R^4 jelen van, az (IB) általános képletnek felelnek meg (mely képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fent megadott).

Azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek a C^8-C^9 helyzetben kettőskötést és a C^8-N^7 helyzetben egyesítést tartalmaznak, és R^3 jelen van és R^4 nincs jelen, az (IC) általános képletnek felelnek meg (mely képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fent megadott).

A jelen szabadalmi leírásban használt definíciók jelentése a következő:

A "kis szénatomszámú alkilcsoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú, 1-6, előnyösen 1-4 szénatomot tartalmazó telített alifás szénhidrogéncsoportok értendők (pl. metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butil-, szekunder butil-csoport stb.).

A "kis szénatomszámú alkoxycsoport" kifejezés oxigénatomon keresztül kapcsolódó, a fenti meghatározásnak megfelelő kis szénatomszámú alkilcsoportokra vonatkozik (pl. metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxycsoport stb.).

A "kis szénatomszámú cikloalkilcsoport" kifejezésen 3-6 szénatomos gyűrűs telített szénhidrogéncsoportok értendők (pl. ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- vagy ciklohexilcsoport).

Az "5- vagy 6-tagú, adott esetben egy vagy több további nitrogén-, kén- és/vagy oxigénatomot tartalmazó, telített vagy telítetlen heterociklikus gyűrű" pl. imidazol, pirazol, piridazin, pirazin, pirrolidin, tiazol, tiazin, piperidin, pirrolidin, piperazin vagy morfolin gyűrű stb. lehet. A heterociklikus gyűrű adott esetben egy vagy több azonos vagy különböző helyettesítőt (pl. kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, nitro-, amino-, hidroxilcsoport és/vagy halogénatom) hordozhat.

A "gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sók" kifejezésen gyógyászatiilag alkalmas szervetlen vagy szerves savakkal képezett sók értendők. A sóképzéshez pl. sósav, hidrogénbromid, kénsav, foszforsav, hangyasav,

ecetsav, fumársav, maleinsav, tejsav, almasav, borkősav, borostyánkősav, citromsav, metánszulfonsav, benzolszulfonsav stb. alkalmazható.

Az (I) általános képletű vegyületek királis szénatomot tartalmaznak. A találmány az (I) általános képletű vegyületek valamennyi sztereoizomerjére és ezek keverékeire - beleértve a racém keverékeket - kiterjed.

Az (I) általános képletű vegyületek bizonyos helyettesítések esetén fellépő izomériák miatt és E- és Z-izomereket, valamint tautomereket képeznek. Találmányunk az (I) általános képletű vegyületek valamennyi E- és Z-izomerjére, tautomerjére, valamint ezek keverékeire kiterjed.

A találmányunk szerinti vegyületek előnyös csoportját képezik az R^2 helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek.

Különösen előnyösek az R^2 helyén aminocsoportot tartalmazó (IB) általános képletű vegyületek.

Az (IB) általános képletű vegyületek különösen előnyös csoportját képezik azok a származékok, amelyekben R^1 jelentése metil- vagy cianocsoport; R^2 jelentése aminocsoport; R^3 jelentése kis szénatomszámú alkanoilcsoport vagy $-CO-NR^7R^8$ csoport; R^7 jelentése hidrogénatom; R^8 jelentése kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi- vagy kis szénatomszámú cikloalkilcsoport és R^4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

A fenti vegyületek különösen előnyös képviselője a 7-acetil-5-(4-amino-3-metil-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin.

Előnyösek továbbá az alábbi (IB) általános képletű vegyületek:
5-(3-metil-4-amino-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-7-propionil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;

5-(4-amino-3-metil-fenil)-7-(N-ciklopropil-karbamoil)-7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;

5-(4-amino-3-metil-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-7-(N-metoxi-karbamoil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;

5-(4-amino-3-metil-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-7-(N-metil-karbamoil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;

7-acetil-5-(4-amino-3-metil-fenil)-8-ciano-7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;

5-(4-amino-3-metil-fenil)-8-ciano-7,8-dihidro-8-metil-7-propionil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin.

Előnyösek továbbá azok az (IC) általános képletű vegyületek, amelyekben R^1 jelentése metilcsoport; R^2 jelentése aminocsoport és R^3 jelentése kis szénatomszámú alkanoilcsoport vagy $-CO-NR^7R^8$ csoport; R^7 jelentése hidrogénatom és R^8 jelentése kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, vagy kis szénatomszámú cikloalkilcsoport.

Az (IC) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbi származékok:

7-acetil-5-(4-amino-3-metil-fenil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;

5-(4-amino-3-metil-fenil)-7-(N-metil-karbamoil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;

5-(4-amino-3-metil-fenil)-7-(N-ciklopropil-karbamoil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületek, gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóik és kvaterner ammónium-származékaik előállítására.

A találmányunk tárgyát képező eljárást az jellemzi, hogy

- a.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó (III) képletű 8-formil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin előállítása esetén, a (II) képletű 8-metil-5-(4-nitro-3-metil-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint oxidáljuk; vagy

- b.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (IV) képletű 5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-8-karbonsav előállítása esetén, a (III) képletű 8-formil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint oxidáljuk; vagy
- c.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (V) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben Y jelentése kilépő csoport), a (IV) képletű vegyületet az Y csoport bevitelére alkalmas szerrel reagáltatjuk; vagy
- d.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (VI) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben R^7 és R^8 jelentése a tárgyi körben megadott), a (IV) képletű karbonsavat vagy (V) általános képletű reakcióképes származékát valamely HNR^7R^8 általános képletű aminnal reagáltatjuk; vagy
- e.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (VII) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben $R^{1'}$ jelentése cianocsoport, $-CHNOH$ vagy $-CH=NNHCONH_2$ csoport), a (III) képletű vegyületben a formilcsoportot $R^{1'}$ csoporttá alakítjuk; vagy
- f.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (VIII) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben R^1 és R^4 jelentése a tárgyi körben megadott), a C^8-N^7 kettőskötést addícióval vagy redukcióval telítjük; vagy

- g.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (IX) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben R^3 jelentése kis szénatomszámú alkanoilcsoport), valamely (VIII) általános képletű vegyületet kis szénatomszámú alkanoilcsoport bevitelére képes szerrel reagáltatunk; vagy
-
- h.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (X) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben Y jelentése kilépő csoport és R^1 és R^4 jelentése a tárgyi körben megadott), valamely (VIII) általános képletű vegyületet az Y csoport bevitelére képes szerrel reagáltatunk; vagy
- i.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (XI) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben R^1 , R^4 , R^7 és R^8 jelentése a tárgyi körben megadott), valamely (X) általános képletű vegyületet vagy a megfelelő szabad karbonsavat valamely HNR^7R^8 általános képletű aminnal reagáltatunk;
- j.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (XII) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben Z jelentése kilépő csoport), a (II) képletű vegyületet a Z csoport bevitelére alkalmas szerrel reagáltatjuk;
- k.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (XIII) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben R^7 és R^8 jelentése a fent megadott), valamely (XII) általános képletű vegyületet valamely HNR^7R^8 általános képletű aminnal reagáltatunk; vagy
- l.) R^2 helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, a megfelelő R^2 helyén nitrocsoportot tartalmazó vegyületet redukáljuk;

és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítunk vagy savaddíciós sójából felszabadítunk.

A találmányunk tárgyát képező a.) eljárás szerint a (II) képletű vegyületben levő metilcsoportot formilcsoporttá oxidálva a (III) képletű vegyületet állítjuk elő. Az oxidációt önmagában ismert módon végezhetjük el [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Aldehyde, Band E3, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1983)]. Oxidálószerként előnyösen szelén (IV) oxidot alkalmazhatunk. A (II) képletű vegyület a 191 702 I.sz. magyar szabadalmi leírásban ismertetett eljárással analóg módon állítható elő.

A találmányunk tárgyát képező b.) eljárás szerint a (III) képletű formil-vegyületet a (IV) képletű karbonsavvá oxidáljuk. Az oxidációt az irodalomból ismert módon végezhetjük el [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Carbonsäure und Carbonsäure-Derivate, Band E5, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1985); Saul Patai: The chemistry of acid derivatives, John Wiley and Sons, New York]. Az oxidációt előnyösen ezüst(I)nitráttal lúgos közegben hajthatjuk végre.

A találmányunk tárgyát képező c.) eljárás szerint a (V) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy a (IV) képletű karbonsavat az Y csoport bevitelére alkalmas szerrel reagáltatjuk. Y jelentése megfelelő kilépő csoport pl. halogénatom (pl. klór-, vagy brómatom), alkilszulfoniloxicsoport (pl. alkil- vagy arilszulfoniloxicsoport, mint pl. metilszulfoniloxi-, p-bróm-benzolszulfoniloxi, p-tolil-szulfoniloxi vagy benzolszulfoniloxi-csoport stb.) vagy imidazolilcsoport. Y előnyösen imidazolilcsoportot képvisel. Az eljárást az irodalomból ismert módszerekkel végezzük el [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Carbonsäure und Carbonsäure-Derivate, Band E5, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1985)]. Az Y helyén levő imidazolilcsoportot oly módon vihetjük be, hogy a (IV) képletű vegyületet oldószeres közegben 1,1'-karbonil-diimidazollal hozzuk reakcióba.

A találmányunk tárgyát képező d.) eljárás szerint a (VI) általános képletű amino-vegyületeket a (IV) képletű karbonsav vagy (V) általános képletű reakcióképes származéka és valamely HNR^7R^8 általános képletű amin reakciójával állítjuk elő. A reakciót az irodalomból ismert módszerekkel hajtjuk végre [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Carbonsäure und Carbonsäure-Derivate, Band E5, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1985); Saul Patai: The chemistry of amide group, Interscience Publishers, 1970)]. A reakcióhoz előnyösen Y helyén imidazolilcsoportot tartalmazó (V) általános képletű vegyületeket alkalmazhatunk.

A találmányunk tárgyát képező e.) eljárás szerint a (VII) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy a (III) képletű vegyületben levő formilcsoportot R^1 csoporttá alakítjuk. Az eljárást önmagában ismert módon hajtjuk végre [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Carbonsäure und Carbonsäure-Derivate, Band E5, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1985); Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Organische Stickstoff-Verbindungen mit einer C,N-Doppelbindung, Teil 14, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1990)]. Az R^1 helyén $-\text{CHNOH}$ csoportot tartalmazó (VII) képletű vegyületek előállítása esetén a (III) képletű vegyületet hidroxil-aminnal vagy sójával (pl. hidroklorid) reagáltatjuk. A kapott terméket vízelvonószerrel kezelve R^1 helyén cianocsoportot tartalmazó (VII) képletű vegyületet nyerünk. Vízelvonószerként pl. metánszulfonsav-kloridot alkalmazhatunk. Az R^1 helyén $-\text{CH=NNHCONH}_2$ csoportot tartalmazó (VII) általános képletű vegyületeket a (III) általános képletű vegyület és szemikarbazid vagy sója (pl. hidroklorid) reakciójával állítjuk elő.

A találmányunk tárgyát képező f.) eljárás szerint a (VIII) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy egy C^8-N^7 kettőskötést addícióval vagy redukcióval telítünk. Az eljárás egyik kiviteli alakja szerint a (II) képletű vegyületre hidrogén-cianidot adicionálunk. Az eljárás során R^1 helyén cianocsoportot és R^4 helyén metilcsoportot tartalmazó (VIII) általános képletű

vegyületet kapunk. Az eljárás másik kiviteli alakja szerint valamely (II) vagy (VI) általános képletű vegyület C^8-N^7 helyzetű kettőskötését telítjük. Az eljárás során R^1 helyén metilcsoportot vagy $-CO-NR^7R^8$ képletű csoportot tartalmazó (VIII) általános képletű vegyületet kapunk. A fenti reakciókat önmagukban ismert módszerekkel végezzük el [Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Band IV. Reduktion. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1989) vagy 186 760 I.sz. magyar szabadalmi leírás].

A találmányunk tárgyát képező g.) eljárás szerint a (IX) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy valamely (VIII) általános képletű vegyületet kis szénatomszámú alkanoilcsoport bevitelére képes szerrel reagáltatunk. Az eljárást önmagában ismert módon, szokásos acilezési módszerekkel végezhetjük el. Acilezőszerként a megfelelő savkloridokat, savanhidrideket vagy klór-szénsavésztereket alkalmazhatjuk. A reakciót savmegkötőszer (pl. piridin) jelenlétében végezhetjük el. A reakcióhőmérséklet $-20^{\circ}C$ és $150^{\circ}C$ közötti érték. A reakciót szerves oldószeres közegben végezhetjük el, azonban a reakcióközeg szerepét az acilezőszer fölöslege is betöltheti.

A találmányunk tárgyát képező h.) eljárás szerint a (X) általános képletű vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy valamely (VIII) általános képletű vegyületet az Y csoport bevitelére képes szerrel reagáltatunk. Y előnyösen halogénatomot, alkiloxi-, ariloxi-, imidazolil-, pirrolidinil-, piperidinil- vagy 1,2,4-triazol-csoportot, különösen előnyösen imidazolilcsoportot képvisel. A reakciót Y jelentésétől függően hidrogénhalogenidekkel, halogén-szénsav-észterekkel vagy 1,1'-karbonil-diimidazollal végezhetjük el. A reakcióhőmérséklet $-20^{\circ}C$ és $150^{\circ}C$ közötti érték. A reakciót savmegkötőszer (pl. piridinszármazék) jelenlétében vagy anélkül végezhetjük el. Az imidazolilcsoportot az eljárás előnyös kiviteli alakja szerint 1,1'-karbonil-diimidazollal vihetjük be a (VIII) általános képletű vegyületbe.

A találmányunk tárgyát képező i.) eljárás szerint a (XI) általános képletű vegyületeket a (X) általános képletű vegyület és HNR^7R^8 általános képletű amin reakciójával állítjuk elő. Az amidálást az irodalomból ismert módszerekkel hajthatjuk végre. [Houben-Weyl: Amine, XI. kötet, Georg Verlag, Stuttgart, (1957); S. Patai: The chemistry of amine group, Interscience Publishers, 1968)]

A találmányunk tárgyát képező j.) eljárás szerint a (XII) általános képletű vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy a (II) képletű vegyületet a Z csoport bevitelére képes szerrel reagáltatjuk. Z jelentése kilépő csoport, előnyösen halogénatom, alkiloxi- vagy ariloxi-csoport. Az acilezést általában a megfelelő karbonsav halogenidjével, karbonsavanhidriddel, 1,1'-karbonil-diimidazollal, hidrogénhalogéniddel vagy halogén-szénsav-észterekkel végezhetjük el. A reakciót savmegkötőszer jelenlétében vagy anélkül hajthatjuk végre. A reakcióhőmérséklet -20°C és 150°C közötti érték. Az eljárás során a (II) képletű kiindulási anyagban levő $\text{C}^8\text{-N}^7$ kettőskötés a $\text{C}^8\text{-C}^9$ helyzetbe tolódik át.

A találmányunk tárgyát képező k.) eljárás szerint a (XIII) általános képletű vegyületeket valamely (XII) általános képletű vegyület és HNR^7R^8 általános képletű amin reakciójával állítjuk elő. A reakciót az irodalomból ismert módon végezhetjük el [Houben-Weyl: Amine, XI. kötet, Georg Verlag, Stuttgart, (1957); S. Patai: The chemistry of amine group, Interscience Publishers, 1968)].

A találmányunk tárgyát képező l.) eljárás szerint R^2 helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő, R^2 helyén nitrocsoportot tartalmazó vegyület redukciójával állítjuk elő. A redukcióhoz előnyösen (II), (VII), (IX), (XI), (XII) vagy (XIII) általános képletű nitrovegyületeket alkalmazhatunk. A redukciót önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el. Előnyösen ön(II)kloridot, nátrium-ditionitot vagy katalitikus körülmények mellett végzett redukciót alkalmazhatunk. A katalitikus körülmények között végzett redukciónál katalizátorként Raney-nikkelt, palládiumot vagy platínát és hidrogénforrásként hidrogént, hidrazint, hidrazin-

-hidrátot, hangyasavat, trialkil-ammónium-formiátot vagy alkálifém-formiátot alkalmazhatunk.

Egy kapott (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóivá alakíthatjuk vagy gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sójából erősebb bázissal felszabadíthatunk. Ezeket a műveleteket önmagukban ismert módszerekkel végezhetjük el.

Az (I) általános képletű vegyületek, gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóik és kvaterner ammónium-származékaik nem-kompetitív AMPA antagonistá hatásuk révén többek között jelentős görcsgátló, izomrelaxáns és neuroprotektív hatással rendelkeznek és potenciálisan minden olyan betegség és tünet esetén alkalmazhatók, amely betegségben és tünetben a serkentő aminosavreceptorok gátlása előnyös. Az (I) általános képlettel jellemezhető 2,3-benzodiazepinek előnyösen felhasználhatók minden olyan esetben, amelyben az AMPA/kainát nem-kompetitív 2,3-benzodiazepin típusú antagonisták hatásosak. Így pl. az alábbi indikációkban alkalmazhatók: neuroprotektív szerként mindenféle akut és krónikus neurodegenerációval járó tünet esetén, mint például: Parkinson-betegség, Alzheimer-kór, amiotróp laterális szklerózis, gutaütés, akut fejsérülés stb. A fentieken kívül a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók számos tünet javítására, így például: epilepsziában, görcsoldásban, fájdalomcsillapításban, a hányás befolyásolásában, a skizofréniában, felhasználhatók továbbá migrén és vizeelési problémák esetén, anxiolitikumként, a gyógyszer visszavonási tünetek és a parkinsonizmus tüneteinek enyhítésére.

A találmány szerinti vegyületek a 2,3-benzodiazepin-gyűrűn levő fenil-csoport p-amino-csoportjához viszonyított o-helyzetben metilcsoportot tartalmaznak. E metilcsoport jelenléte a hatás növekedését vonja maga után, amin a hatás mértékének és/vagy időtartamának növekedése értendő. Meglepő módon az o-helyzetben levő metilcsoportot tartalmazó találmány szerinti 2,3-benzodiazepinekben a p-amino-csoport acetilációja gátolt, és mivel az

N-acetiláció az egyik fontos metabolikus lépés, továbbá az N-acetil-2,3-benzodiazepinek biológiai hatása gyenge vagy e vegyületek nem hatásosak, a gátolt acetiláció által a vegyületek inaktivációja lassabban következik be, következésképpen a biológiai hatás növekszik.

A találmány szerinti vegyületek görcsgátló, izomrelaxáns és neuroprotektív

hatással rendelkeznek és potenciálisan minden olyan betegség és tünet kezelése vagy megelőzése esetén alkalmazhatók, amikor is a serkentő aminosavreceptorok gátlása előnyös. Az (I) képletű 2,3-benzodiazepinek tehát előnyösen használhatók fel minden olyan esetben, amelyben az AMPA/kainát nem-kompetitív 2,3-benzodiazepin típusú antagonisták hatásosak, így pl. az alábbi betegségek esetében: neuroprotektív szerként mindenféle akut és krónikus neurodegenerációval járó tünet esetén, mint például: Parkinson-betegség, Alzheimer-kór, amiotróp laterális szklerózis, gutaütés, akut fejsérülés stb. A fentiekén kívül a találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók számos tünet javítására, így például: epilepsziában, görcsoldásban, fájdalomcsillapításban, a hányás befolyásolásában, a skizofréniában, felhasználhatók továbbá migrén és vizeelési problémák esetén, anxiolitikumként, a gyógyszer visszavonási tünetek és a parkinsonizmus tüneteinek enyhítésére.

A találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját vagy kvaterner ammóniumsóját tartalmaz.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények orálisan (pl. tabletta, bevonatos tabletta, kapszula, draszté, oldat, szuszpenzió vagy emulzió), parenterálisan (pl. intravénás, intramuszkuláris vagy intraperitoneális injekciós oldat), rektálisan (pl. kúpok) vagy helyi úton (pl. kenőcs) alkalmazható formában állíthatók elő. A szilárd vagy folyékony gyógyászati készítmények előállítása a gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel történik.

Az orálisan alkalmazható szilárd gyógyászati készítmények kötőanyagokat (pl. zselatin, szorbit, polivinilpirrolidon stb.), hordozóanyagokat (pl. laktóz, glükóz, keményítő, kalcium-foszfát), tablettázási segédanyagokat (pl. magnézium-sztearát, talkum, polietilén-glikol, szilíciumdioxid stb.) és nedvesítőszeret (pl. nátrium-lauril-szulfát) tartalmazhatnak.

Az orálisan beadható gyógyászati készítmények pl. oldatok, szuszpenziók vagy folyékony emulziók lehetnek, amelyek pl. szuszpendálószeret (pl. zselatin, karboxi-metil-cellulóz stb.), emulgeálószeret (pl. szorbitán-monooleát stb.), oldószeret (pl. víz, olajok, glicerín, propilénglikol, etanol) és tartósítószereket (pl. p-hidroxibenzoesav-metil-észter stb.) tartalmazhatnak.

A parenterálisan beadható gyógyászati készítmények általában a hatóanyag vízzel vagy izotóniás konyhasó oldattal képezett steril oldatai.

A rektálisan beadható készítmények (pl. kúpok) a hatóanyagot valamely kúpalapanyagban (pl. kakaóvaj stb.) diszpergált formában tartalmazzák.

A gyógyászati készítmények a gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel állíthatók elő. Az (I) általános képletű vegyületet, gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóját vagy kvaterner ammónium-származékát inert szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal és segédanyagokkal összekeverjük és galenikus formára hozzuk. A gyógyászati készítményformák és előállításuk pl. az alábbi irodalmi helyről ismert: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. kiadás, Mack Publishing Co., Easton, USA, (1990).

A találmány szerinti gyógyászati készítmények általában 0,1-95,0 tömeg % (I) általános képletű vegyületet, gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóját vagy kvaterner ammónium-származékát tartalmaznak. Az (I) általános képletű vegyületek napi dózisa több tényezőtől (pl. a hatóanyag aktivitása, az adagolás módja, a kezelendő betegség súlyossága, a beteg kora, testtömege és általános egészségi állapota) függ. Az átlagos napi dózis felnőtteknél 0,5-1000 mg,

előnyösen 20-200 mg (I) általános képletű vegyület, amely egy vagy több részletben adható be. Sürgősségi ellátás esetén egyszeri 10-1000 mg dózis alkalmazható.

A találmány tárgya továbbá (I) általános képletű vegyületek, gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóik vagy kvaterner ammóniumsóik felhasználása neuroprotektív, mindenféle akut és krónikus neurodegenerációval járó tünet kezelésére, mint pl. Parkinson-betegség, Alzheimer-kór, amiotróp laterális szklerózis, gutaütés, akut fejsérülés, epilepszia kezelésére, görcsoldásra, fájdalomcsillapításra, hányás befolyásolására, skizofrénia kezelésére, migrén ellen, vizeelési problémák kezelésére szolgáló, anxiolitikus hatású, gyógyszer visszavonási tünetek és a parkinsonizmus tüneteinek enyhítésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány tárgya továbbá az előző bekezdésben felsorolt betegségek kezelési eljárása, azzal jellemezve, hogy a kezelésre rászoruló betegnek valamely (I) általános képletű vegyületek, gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóját vagy kvaterner ammónium-származékát hatékony mennyiségben beadjuk.

Találmányunk továbbá részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy a szabadalmi oltalom körét a példákra korlátoznánk.

1. példa

(±)-3-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-1,3-dioxolo[4,5-g]izokromán

3,30 g (20,0 mmol) 3-metil-4-nitro-benzaldehyd és 3,60 g (20,0 mmol) (±)-5-(2-hidroxi-1-propil)-1,3-dioxolo[4,5-a]benzol 40 cm³ toluolos oldatához hozzámérünk 3,0 cm³ koncentrált szőavat és szőahőmérsékleten egy napig kevertetjük. Ezt követően a reakcióelegyet 60 cm³ toluóval hígítjuk, 40 cm³ vízzel, 20 cm³ telített Na₂CO₃ oldattal, és 20 cm³ telített sós vízzel mossuk, MgSO₄-on szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott nyers terméket 80 cm³ etanolból átkristályosítjuk, így 4,59 g (76 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 122-123 °C.

C₁₈H₁₇NO₅ (327,34)

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,96 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,32 (2H, s), 6,60 (1H, s), 6,07 (1H, s), 5,87 (1H, d, J=1,2 Hz), 5,85 (1H, d, J=1,2 Hz), 5,66 (1H, s), 4,95 (1H, m), 2,75 (2H, m), 2,60 (3H, s), 1,38 (3H, d, J=6,0 Hz).

2. példa

5-(3-metil-4-nitro-benzóil)-6-(2-oxo-1-propil)-1,3-dioxolo[4,5-a]benzol

3,28 g (10,0 mmol) (±)-3-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-1,3-dioxolo[4,5g]izokrománt feloldunk 60 cm³ acetóban és jeges-vizes hűtés közben hozzácsepegtetünk 2,60 g (26,0 mmol) CrO₃-ot és 2,15 cm³ koncentrált H₂SO₄-at tartalmazó 10 cm³ Jones reagenst. A reakcióelegyet egy napig szőahőmérsékleten kevertetjük, majd az acetont dekantáljuk és bepároljuk. A bepárlási maradékot és a reakcióelegy oldhatatlan részét felvesszük 75 cm³ diklór-metán és 75 cm³ víz elegyében. A fázisokat elválasztjuk, és a vizes fázist kétszer 50 cm³ diklór-metánnal kirázzuk. Az egyesített szőves fázisokat 50 cm³ vízzel, 50 cm³ telített sós vízzel mossuk, MgSO₄-on szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott nyers terméket 50 cm³ etanolból átkristályosítjuk, így 2,15 g (62 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 146-148 °C.

C₁₈H₁₅NO₆ (341,32)

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,97 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,70 (1H, s), 7,66 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 6,82 (1H, s), 6,74 (1H, s), 6,04 (2H, s), 3,97 (2H, s), 2,61 (3H, s), 2,22 (3H, s).

3. példa

3-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-1,3-dioxolo[4,5-g]benzpirilium perklorát

1,73 g (5,07 mmol) 4-(3-metil-4-nitro-benzoil)-5-(2-oxo-1-propil)-1,3-dioxolo[4,5-a]-benzolt feloldunk 50 cm^3 etil-acetátban, hozzámérünk 0,85 g, $0,51\text{ cm}^3$ (5,93 mmol) 70 %-os perklorosavat és a reakcióelegyet egy órán keresztül forraljuk, majd jeges-vizes hűtéssel $4\text{ }^\circ\text{C}$ -ra hűtjük. A kivált terméket kiszűrjük, és 10 cm^3 hideg etil-acetáttal mossuk. Így 2,08 g (97 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja $262\text{--}266\text{ }^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_9$ (423,77)

4. példa

8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

1,90 g (4,48 mmol) 3-metil-1-(3-metil-4-nitro-fenil)-1,3-dioxolo[4,5-g]benzpirilium perklorátot szuszpendálunk 35 cm^3 metanolban, hozzámérünk 1,31 g, $1,30\text{ cm}^3$ (26,23 mmol) 100 %-os hidrazin hidrátot, és egy napig szobahőmérsékleten kevertetjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot felvesszük 50 cm^3 diklór-metánban. A diklór-metános oldatot háromszor 20 cm^3 vízzel mossuk, MgSO_4 -on szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott nyers terméket 15 cm^3 etanolból átkristályosítjuk, így 1,20 g (79 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja $189\text{--}194\text{ }^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ (337,34)

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,98 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,74 (1H, s), 7,58 (1H, dd, $J=8,5$ és $J=1,5$ Hz), 6,78 (1H, s), 6,67 (1H, s), 6,07 (1H, s), 6,01 (1H, s), 3,30 (1H, d, $J=12,3$ Hz), 2,91 (1H, d, $J=12,3$ Hz), 2,63 (3H, s), 2,16 (3H, s).

5. példa

(±)-7,8-dihidro-8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

1,69 g (10,0 mmol) 8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint feloldunk 75 cm³ diklór-metán, 5 cm³ metanol, és 3 cm³ jégcet elegyében. A reakcióelegyhez jeges-vizes hűtés közben, kis részletekben 0,38 g (10,0 mmol) NaBH₄-et adagolunk, majd az adagolás után még egy órán keresztül ezen a hőmérsékleten kevertetjük. Ezt követően mossuk kétszer 20 cm³ vízzel, 20 cm³ telített sós vízzel, MgSO₄-on szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott nyers terméket 50 cm³ acetonitrilből átkristályosítjuk, így 1,20 g (71%) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 124-127 °C.

C₁₈H₁₇N₃O₄ (339,35)

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,96 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,52 (1H, s), 7,46 (1H, dd, J=8,4 és J=1,5 Hz), 6,74 (1H, s), 6,50 (1H, s), 5,98 (2H, s), 5,58 (1H, széles s), 4,09 (1H, m), 2,87 (1H, dd, J=13,9 és J=4,0 Hz), 2,62 (1H, dd, J=13,6 és J=6,6 Hz), 2,61 (3H, s), 1,27 (3H, d, J=6,2 Hz).

6. példa

(±)-7-acetil-7,8-dihidro-8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3] benzodiazepin

1,70 g (5,0 mmol) (±)-7,8-dihidro-8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint 10 cm³ ecetsavanhidridben szobahőmérsékleten egy napon keresztül kevertetünk. Ezt követően a reakcióelegyet 100 cm³ víz és 75 cm³ diklór-metán elegyére öntjük, és egy órányi kevertetés után Na₂CO₃ részletekben történő adagolásával a pH-t 8-ra állítjuk. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist kétszer 25 cm³ diklór-metánnal kirázzuk, az egyesített szerves fázist 50 cm³ telített sós vízzel mossuk, MgSO₄-on szárítjuk és bepároljuk. A kapott nyers terméket 15 cm³ etanolból átkristályosítva 1,65 g (87 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 178-181 °C.

$C_{20}H_{19}N_3O_5$ (381,39)

1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,04 (1H, d, $J=9,2$ Hz), 7,50 (2H, m), 6,76 (1H, s), 6,49 (1H, s), 6,02 (2H, s), 5,38 (1H, m), 3,01 (1H, dd, $J=13,6$ és $J=3,3$ Hz), 2,76 (1H, dd, $J=13,6$ és $J=8,4$ Hz), 2,64 (3H, s), 2,29 (3H, s), 1,08 (3H, d, $J=6,6$ Hz).

7. példa

(\pm)-7,8-dihidro-8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-7-propionil-9H- -1,3-dioxolo[4,5-h][2,3] benzodiazepin

1,70 g (5,0 mmol) (\pm)-7,8-dihidro-8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint 10 cm³ propionsav-anhidridben szoba-hőmérsékleten egy napon keresztül kevertetünk. Ezt követően a reakcióelegyet 100 cm³ víz és 75 cm³ diklór-metán elegyére öntjük, és egy órányi kevertetés után Na_2CO_3 részletekben történő adagolásával a pH-t 8-ra állítjuk. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist kétszer 25 cm³ diklór-metánnal kirázzuk, az egyesített szerves fázist 50 cm³ telített sós vízzel mossuk, $MgSO_4$ -on szárítjuk és bepároljuk. A kapott nyers terméket 35 cm³ dietil-éterből átkristályosítva 1,40 g (71 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 172-175 °C.

$C_{21}H_{21}N_3O_5$ (395,42)

1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,00 (1H, d, $J=9,6$ Hz), 7,54 (2H, m), 6,77 (1H, s), 6,49 (1H, s), 6,01 (2H, s), 5,37 (1H, m), 2,98 (1H, dd, $J=14,5$ és $J=3,4$ Hz), 2,76 (1H, dd, $J=14,6$ és $J=8,7$ Hz), 2,66 (2H, m), 2,64 (3H, s), 1,14 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,09 (3H, d, $J=6,5$ Hz).

8. példa

(\pm)-7,8-dihidro-8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5- -h][2,3]benzodiazepin-7-karbonsav-imidazolid

3,37 g (10,0 mmol) (\pm)-7,8-dihidro-8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint és 1,95 g (12,0 mmol) 1,1'-karbonil-diimidazolt 75 cm³ vízmentes tetrahidro-furánban forralunk 20 órán keresztül. A reakcióelegyet jeges-vizes hűtéssel visszahűtjük, a kivált terméket kiszűrjük,

és 50 cm³ dietil-éterrel mossuk, így 3,55 g (82 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 223-226 °C.

C₂₂H₁₉N₅O₅ (433,43)

¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ 8,06 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,96 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J=8,5 Hz és J=1,5 Hz), 7,38 (1H, s), 7,04 (1H, s), 7,13 (1H, s), 6,87 (1H, s), 6,13 (1H, d, J=0,8 Hz), 6,10 (1H, d, J=0,9 Hz), 5,08 (1H, m), 3,30 (3H, s), 3,05 (1H, dd, J=14,3 és J=5,0 Hz), 2,73 (1H, dd, J= 14,2 és 10,2 Hz), 1,30 (3H, d, J=6,2 Hz).

9. példa

(±)-7-(N-ciklopropil-karbamoil)-7,8-dihidro-8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo [4,5-h] [2,3]benzodiazepin

4,33 g (10,0 mmol) (±)-7,8-dihidro-8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-7-karbonsav-imidazolidot 30 cm³ ciklopropil-aminban forraljuk hat órán keresztül, majd az amint vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot felvesszük 75 cm³ diklór-metánban, háromszor 30 cm³ vízzel mossuk, MgSO₄-on szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A nyers terméket 40 cm³ etanolból kristályosítva, és 10 cm³ dietil-éterrel mosva 3,00 g (71 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 171-175 °C.

C₂₂H₂₂N₄O₅ (422,44)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,01 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,41 (2H, m), 6,71 (2H, s), 6,45 (1H, s), 6,00 (1H, s), 5,99 (1H, s), 5,48 (1H, m), 3,10 (1H, m), 2,85 (1H, dd, J= 14,5 és 7,2 Hz), 2,68 (1H, m), 2,63 (3H, s), 0,95 (3H, d, J=6,6 Hz), 0,77 (2H, m), 0,54 (2H, m).

10. példa

(±)-7,8-dihidro-8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-7-(N-metoxi-karbamoil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

2,03 g (25,0 mmol) metoxi-amin hidrokloridot és 3,45 g (25,0 mmol) kálium-karbonátot fél órán keresztül kevertetünk 75 cm³ vízmentes dimetil-

formamidban, majd hozzámérünk 2,17 g (5,0 mmol) (\pm) -7,8-dihidro-8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-7-karbonsav-imidazolidot. A reakcióelegyet tizenhat órán keresztül kevertetjük, majd az oldószert 55 Pa nyomáson lepároljuk. A maradékot szuszpendáljuk 100 cm³ vízben, és fél órányi kevertetés után szűrjük, 50 cm³ vízzel mossuk és szárítjuk.

A nyers terméket 30 cm³ acetonitrilből átkristályosítva, és 10 cm³ dietil-éterrel mosva 1,59 g (77 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 192-195 °C.

C₂₀H₂₀N₄O₆ (412,41)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,90 (1H, s), 8,00 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,41 (2H, m), 6,73 (1H, s), 6,45 (1H, s), 6,01 (1H, m), 5,35 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,12 (1H, dd, J=14,7 és J=2,2 Hz), 2,85 (1H, dd, J= 14,7 és J=6,6 Hz), 2,64 (3H, s), 1,00 (3H, d, J=6,6 Hz).

11. példa

(\pm) -7,8-dihidro-8-metil-7-(N-metil-karbamoil)-5-(3-metil-4-nitro-fenil)- 9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

2,17 g (5,0 mmol) (\pm) -7,8-dihidro-8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-7-karbonsav-imidazolidot 75 cm³ diklór-metán és 15 cm³ 33 %-os etanolos metil-amin oldat elegyében kevertetjük három órán keresztül. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, és a maradékot felsuszpendáljuk 75 cm³ vízben. A nyers terméket kiszűrjük, 25 cm³ vízzel mossuk, és szárítás után 25 cm³ etanolból átkristályosítjuk. Így 1,68 g (85 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 221-229 °C.

C₂₀H₂₀N₄O₅ (396,41)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,00 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,40 (2H, m), 6,72 (1H, s), 6,53 (1H, m), 6,46 (1H, s), 6,01 (1H, s), 6,00 (1H, s), 5,463 (1H, m), 3,11 (1H, m), 2,89 (4H, m), 2,64 (3H, s), 0,95 (3H, d, J=6,6 Hz).

12. példa

8-formil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

Összemérünk 3,37 g (10,0 mmol) 8-metil-5-(4-nitro-3-metil-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint és 1,66 g (10,5 mmol) szelén(IV)-oxidot 100 cm³ dioxánban, majd a reakcióelegyet három órán keresztül 80 °C-on olajfürdőn kevertetjük. A kapott oldatot forrón szénágyon szűrjük, 50 cm³ forró dioxánnal mossuk és vákuumban bepároljuk. A kapott nyers terméket 20 cm³ acetonitrillel eldörzsölve 2,42 g (69 %) címszerű vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 188-191 °C.

C₁₈H₁₃N₃O₅ (337,29)

¹H NMR (CDCl₃) δ 9,54 (1H, s), 8,02 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,79 (1H, s), 7,65 (1H, dd, J=8,4 Hz és J=1,8 Hz), 6,82 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,15 (1H, d, J=07 Hz), 6,03 (1H, d, J=1,1 Hz), 4,11 (1H, d, J=12,8 Hz), 2,62 (1H, d, J=12,1 Hz), 2,66 (3H, s)

13. példa

5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-8-karbonsav

3,40 g (20,0 mmol) ezüst(I)-nitrát 25 cm³ vizes oldatához kevertetetés közben hozzáadunk 1,60 g (40,0 mmol) nátrium-hidroxid 25 cm³ vízzel készült oldatát. Tíz percnyi kevertetés után 50 cm³ tetrahidro-furánnal hígítjuk, és jeges-vizes hűtés közben hozzámérünk 3,51 g (10,0 mmol) 8-formil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint. A reakcióelegyet öt órán keresztül szobahőfokon kevertetjük, majd szénágyon szűrjük, hideg vízzel mossuk. A kapott oldat pH-ját 6 N sósav oldattal 2-re állítjuk, a kivált anyagot hűtés után kiszűrjük, és 10 cm³ hideg vízzel mossuk. Így 2,61 g (71 %) címszerű vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 185-186 °C.

C₁₈H₁₃N₃O₆ (367,32)

¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ 13,40 (1H, széles s), 8,08 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,74 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J=8,3 Hz és J=1,5 Hz), 7,05 (1H, s), 6,83 (1H, s), 6,17 (1H, s), 6,10 (1H, s), 4,08 (1H, d, J=12,7 Hz), 2,75 (1H, d, J=12,7 Hz), 2,57 (3H, s).

14. példa5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-8-
-karbonsav-imidazolid

3,67 g (10,0 mmol) 5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-8-karbonsavat szobahőmérsékleten szuszpendálunk 75 cm³ vízmentes dimetil-formamidban, és egy részletben hozzáadunk 1,95 g (12,0 mmol) 1,1'-karbonil-diimidazolt. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük öt órán keresztül, majd jeges-vizes hűtés után a kivált terméket kiszűrjük, és 50 cm³ dietil-éterrel mosva 3,21 g (77 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 132-136 °C.

C₂₁H₁₅N₅O₅ (417,38)

¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ 8,53 (1H, s), 8,08 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,81 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,66 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,16 (1H, s), 7,10 (1H, s), 6,84 (1H, s), 6,18 (1H, s), 6,11 (1H, s), 4,17 (1H, d, J=13,6 Hz), 2,83 (1H, d, J=13,4 Hz), 2,58 (3H, s).

15. példa5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-
-8-karbonsav-amid

4,17 g (10,0 mmol) 5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-8-karbonsav-imidazolidot szuszpendálunk 85 cm³ diklór-metán és 15 cm³ 15 %-os metanolos ammónia oldat elegyében, és a reakcióelegyet lezárva, szobahőmérsékleten, hat órán keresztül kevertetjük. Jeges-vizes hűtést követően a kivált terméket kiszűrjük, és 20 cm³ dietil-éterrel mossuk. Így 3,11 g (85 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 266-268 °C.

C₁₈H₁₄N₄O₅ (366,34)

¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ 8,08 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,82 (1H, széles s), 7,73 (1H, széles s), 7,61 (2H, m), 7,01 (1H, s), 6,80 (1H, s), 6,16 (1H, s), 6,09 (1H, s), 4,23 (1H, d, J=12,5 Hz), 3,37 (3H, s), 2,64 (1H, d, J=12,5 Hz).

16. példa(±)-7,8-dihidro-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-8-karbonsav-amid

1,76 g (5,0 mmol) 5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-8-karbonsav-amidot szuszpendálunk 75 cm³ etanol és 75 cm³ diklór-metán elegyében, majd jeges-vizes hűtés közben egy részletben hozzáadunk 0,19 g (5,0 mmol) nátrium-[tetrahidrido-borát(IV)]-ot, és hozzácsepegtetünk 0,55 g (5,0 mmol) kalcium-klorid 25 cm³ etanolban készült oldatát. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertetjük 24 órán keresztül, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot fél órán keresztül forraljuk 100 cm³ vízben, és forrón szűrjük. A kapott nyers terméket 50 cm³ acetonitrilben forraljuk fél órán keresztül, jeges-vizes hűtéssel lehűtjük, szűrjük, és 20 cm³ dietil-éterrel mosva 1,27 g (69 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 246-249 °C.
C₁₈H₁₆N₄O₅ (368,35)
¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ 7,98 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,72 (1H, d, J=5,1 Hz), 7,49 (1H, széles s), 7,41 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,21 (2H, széles s), 6,82 (1H, s), 6,47 (1H, s), 6,03 (2H, s), 4,30 (1H, m), 3,35 (3H, s), 2,99 (2H, m).

17. példa(±)-7-acetil-7,8-dihidro-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-8-karbonsav-amid

3,68 g (10,0 mmol) (±)-7,8-dihidro-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-8-karbonsav-amidot szuszpendálunk 30 cm³ ecetsavanhidridben, és szobahőfokon kevertetjük 48 órán keresztül. A reakcióelegyet jeges-vizes hűtéssel lehűtjük, a kivált terméket kiszűrjük, és 20 cm³ dietil-éterrel mosva 3,32 g (81 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 157-161 °C.

C₂₀H₁₈N₄O₆ (410,39)

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,05 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,56 (2H, m), 7,27 (1H, széles s), 6,97 (1H, széles s), 6,87 (1H, s), 6,49 (1H, s), 6,07 (2H, s), 5,45 (1H, m), 3,18 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,22 (3H, s).

18. példa

8-clano-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

3,51 g (10,0 mmol) 8-formil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint, 0,83 g (12,0 mmol) hidroxil-amin hidrokloridot és 1,09 g (13,0 mmol) vízmentes nátrium-acetátot 100 cm³ etanolban forralunk tíz órán keresztül, majd vákuumban bepároljuk. A maradékot szuszpendáljuk 150 cm³ vízben, szobahőmérsékleten kevertetjük fél órán keresztül, szűrjük, és 25 cm³ vízzel mossuk. A kapott oximot szárítás után szuszpendáljuk 100 cm³ diklór-metánban, hozzámérünk 2,42 g, 3,34 cm³ (24,0 mmol) trietil-amint, és jeges-vizes hűtés közben hozzácsepegtetünk 1,32 g, 0,93 cm³ (12,0 mmol) metán-szulfonsavklorid 10 cm³ diklór-metánban készült oldatát. A reakcióelegyet 4 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetjük, majd kétszer 30 cm³ vízzel, 30 cm³ telített sós vízzel mossuk, MgSO_4 -on szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott nyers terméket 55 cm³ acetonitrilből átkristályosítjuk, és 20 cm³ dietil-éterrel mossuk, így 2,12 g (61 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 211-214 °C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$ (348,32)

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 8,07 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,75 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,60 (1H, dd, $J=8,4$ Hz és $J=1,8$ Hz), 7,28 (1H, s), 6,88 (1H, s), 6,20 (1H, s), 6,15 (1H, s), 3,91 (1H, d, $J=13,9$ Hz), 3,18 (1H, d, $J=13,8$ Hz), 2,56 (3H, s).

19. példa

5-(3-metil-4-nitro-fenil)- (8-szemikarbazono-metil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

3,51 g (10,0 mmol) 8-formil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint, 1,34 g (12,0 mmol) szemikarbazid hidrokloridot, és 1,01 g (12,0 mmol) vízmentes nátrium-acetátot 100 cm³ vízmentes etil-alkoholban forralunk hat órán keresztül. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot 100 cm³ vízben szuszpendáljuk, fél órát szobahőmérsékleten kevertetjük, szűrjük, és 25 cm³ vízzel mossuk. A kapott nyers terméket 75 cm³ acetonban fél órán keresztül forraljuk, jeges-vizes hűtés után kiszűrjük, és 10 cm³ hideg acetonnal mossuk. Így 3,34 g (81 %) címszerinti vegyületet nyerünk, amelynek olvadáspontja 260-264 °C.

C₁₉H₁₆N₆O₅ (408,38)

¹H NMR ((CD₃)₂SO) δ 10,63 (1H, s), 8,06 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,42 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,64 (1H, dd, J=8,4 Hz és J=1,7 Hz), 7,49 (1H, s), 7,26 (1H, s), 6,85 (2H, széles s), 6,77 (1H, s), 6,15 (1H, s), 6,08 (1H, s), 4,55 (1H, d, J=12,5 Hz), 2,63 (1H, d, J=12,4 Hz), 2,57 (3H, s).

20. példa

7-acetil-8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

3,37 g (10,0 mmol) 8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint 25 cm³ acetil-kloridban három órán keresztül forralunk, majd a savkloridot vákuumban ledesztilláljuk. A maradékot felvesszük 100 cm³ diklór-metánban, mossuk 50 cm³ telített Na₂CO₄ oldattal és 50 cm³ vízzel. A szerves fázist MgSO₄-on szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott nyers terméket 50 cm³ acetonitrilből átkristályosítjuk, így 2,62 g (69 %) címszerinti terméket nyerünk, melynek olvadáspontja 115-116 °C.

C₂₀H₁₇N₃O₅ (379,38)

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,98 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,52 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J=8,4$ Hz és $J=1,8$ Hz), 6,76 (1H, s), 6,52 (1H, s), 6,08 (1H, széles s), 6,03 (2H, széles s), 2,63 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,26 (3H, s).

21. példa

7-(N-metil-karbamoil)-8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxolo[4,5-
-h][2,3]benzodiazepin

3,37 g (10,0 mmol) 8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint feloldunk 75 cm^3 vízmentes dioxánban, hozzámérünk 2,35 g, $1,89\text{ cm}^3$ (15,0 mmol) klórhangyasav-fenilésztert, és a reakcióelegyet három órán keresztül 80°C -os olajfürdőn kevertetjük. Ezt követően az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, és a maradékhoz 30 cm^3 33 %-os etanos metil-amin oldatot adunk. A lezárt lombikot szobahőmérsékleten kevertetjük egy órán keresztül, majd bepároljuk. A bepárlási maradékot felvesszük 100 cm^3 diklór-metánban, mossuk kétszer, 50 cm^3 vízzel, MgSO_4 -on szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott nyers terméket 75 cm^3 etanolból átkristályosítva 2,44 g (62 %) címszerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja $246\text{--}248^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$ (394,39)

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,98 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,43 (2H, m), 6,69 (1H, s), 6,42 (1H, s), 6,15 (1H, s), 6,09 (1H, m), 6,01 (2H, s), 2,96 (3H, d, $J=4,4$ Hz), 2,62 (3H, s), 2,21 (3H, s).

22. példa

7-(N-ciklopropil-karbamoil)-8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-7H-1,3-dioxolo[4,5-
-h][2,3]benzodiazepin

3,37 g (10,0 mmol) 8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint feloldunk 75 cm^3 vízmentes dioxánban, hozzámérünk 2,35 g, $1,89\text{ cm}^3$ (15,0 mmol) klórhangyasav-fenilésztert, és a reakcióelegyet másfél órán keresztül 80°C -os olajfürdőn kevertetjük. Ezt követően az

oldószert vákuumban ledesztilláljuk, a maradékhoz 15 cm³ ciklopropil-amint adunk, és két napon keresztül forraljuk. Az amin feleslegét vákuumban lepároljuk. A bepárlási maradékot felvesszük 100 cm³ diklór-metánban, mossuk kétszer 50 cm³ vízzel, MgSO₄-on szárítjuk, és vákuumban bepároljuk. A kapott nyers terméket 45 cm³ acetonitrilből átkristályosítva 2,98 g (71 %) címszerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 198-202 °C.

C₂₂H₂₀N₄O₅ (420,43)

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,99 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,42 (2H, m), 6,69 (1H, s), 6,41 (1H, s), 6,22 (1H, m), 6,15 (1H, s), 6,07 (2H, s), 2,77 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,21 (3H, s), 0,82 (2H, m), 0,62 (2H, m).

23. példa

(±)-8-ciano-7,8-dihidro-8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

Egy 100 cm³-es saválló acélból készült bombacsőbe 10,12 g (30,0 mmol) -8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint és 50 cm³ jégcetet mérünk, majd a szuszpenzióhoz 5 perc alatt jeges vizes hűtés közben 15-20 °C-on hozzáadagolunk 5,90 g (90,6 mmol) kálium-cianidot. A bombacsövet lezárjuk, és a reakcióelegyet 24 órán át 70 °C-on kevertetjük. Hűtés után a reakcióelegyet 350 cm³ diklór-metánnal és 350 cm³ vízzel keverjük, a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist 150 cm³ diklór-metánnal kirázzuk, majd az egyesített szerves fázisokat 50 cm³ vízzel mossuk, MgSO₄-on szárítjuk, és bepároljuk. A bepárlási maradékot 100 cm³ éterrel kristályosítjuk, szűrjük, és éterrel mossuk. Így 10,40 g (95 %) címszerinti vegyületet nyerünk, melynek olvadáspontja 148-151 °C.

C₁₉H₁₆N₄O₄ (364,35)

24. példa

(±)-7-acetil-8-ciano-7,8-dihidro-8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-
-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

60 cm³ acetil-kloridba kevertetés közben 15 °C-on 9,11 g (25,0 mmol) (±)-8-ciano-7,8-dihidro-8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint adagolunk. A kezdeti szuszpenzió 5 perc alatt oldattá, további 5 perc után újból szuszpenzióvá alakul. A reakcióelegyet 25 °C-on további 6 napon keresztül kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékhoz 90 cm³ vizet adunk, és fél órán át jeges vizes hűtés közben kevertetjük. A kapott kristályokat szűrjük, és hideg vízzel mossuk. A nyers terméket 150 cm³ acetonitrilből átkristályosítjuk, a kristályokat szűrjük, acetonitrillel és éterrel mossuk. Szárítás után 6,84 g (67 %) címszerinti terméket nyerünk, melynek olvadáspontja 253-255 °C.

C₂₁H₁₈N₄O₅ (406,40)

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,01 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,59 (2H, m), 6,99 (1H, s), 6,52 (1H, s), 6,10 (1H, d, J=1,3 Hz), 6,06 (1H, d, J=1,3 Hz), 3,08 (2H, s), 2,64 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,84 (3H, s).

25. példa

(±)-8-ciano-7,8-dihidro-8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-7-propionil-9H-
-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin

55 cm³ propionil-kloridba kevertetés közben 15 °C-on 7,06 g (19,4 mmol) (±)-8-ciano-7,8-dihidro-8-metil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint adagolunk. A reakcióelegyet 25 °C-on 8 napon keresztül kevertetjük, majd vákuumban bepároljuk. A bepárlási maradékhoz 200 cm³ vizet adunk, és egy órán át jeges vizes hűtés közben kevertetjük. A kapott kristályokat szűrjük, hideg vízzel mossuk. A kapott nyers terméket 100 cm³ acetonitrilből átkristályosítjuk, a kristályokat szűrjük, acetonitrillel és éterrel

mossuk. Szárítás után 6,30 g (77 %) címszerinti terméket nyerünk, melynek olvadáspontja 191-193 °C.

$C_{22}H_{20}N_4O_5$ (420,41)

26.-39. példák

Általános eljárások a 1-25-ös példákban leírt vegyületek nitrocsoportjának redukciójára:

A/

5,0 mmol nitrovegyületet feloldunk 100 cm³ diklórmétán és 50 cm³ metanol elegyében, szobahőmérsékleten hidrogénezzük 5,065·10⁵ Pa nyomáson 0,10 g 10 %-os csontszenes palládium katalizátor jelenlétében. A hidrogénezést követően a katalizátort kiszűrjük, az oldószert vákuumban bepároljuk és a nyers terméket átkristályosítjuk.

B/

3,45 g (25,0 mmol) K₂CO₃-ot, 3,92 g (22,5 mmol) Na₂S₂O₄-ot és 0,14 g (0,25 mmol) N,N'-bisz-oktadecil-4,4'-bipiridinium dibromidot feloldunk 100 cm³ vízben, és nitrogén atmoszféra alatt hozzáadjuk a redukálendő nitro vegyület 5,0 mmol-jának 100 cm³ etil-acetátban készült oldatát, vagy szuszpenzióját. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten két-három napig kevertetjük, majd a fázisokat elválasztjuk. A vizes fázist négyszer 50 cm³ etil-acetáttal kirázzuk, az egyesített szerves fázisokat 50 cm³ telített sós vízzel mossuk, MgSO₄-on szárítjuk, és szénágyon való szűrés után vákuumban bepároljuk. A kapott nyers terméket átkristályosítjuk.

C/

6,8 mmol nitro-vegyületet 130 cm^3 etanol és 30 cm^3 víz elegyében szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 1,5 g 10 %-os csontszenes palládium katalizátort adunk, majd 10 perc alatt $19,0\text{ cm}^3$ (383,0 mmol) 98 %-os hidrazin hidrátot adagolunk hozzá. Eközben a reakcióelegy $36\text{ }^\circ\text{C}$ -ra felmelegszik, és a kiindulási vegyület oldódik. ~~Az elegyet két és fél órán keresztül~~ szobahőmérsékleten kevertetjük, ezalatt a reakcióelegy $25\text{ }^\circ\text{C}$ -ra lehűl, és a termék kiválik. A katalizátort kiszűrjük és kétszer 100 cm^3 etanollal majd kétszer 200 cm^3 kloroformmal mossuk. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a kristályos maradékhoz 300 cm^3 vizet adunk. Egy órás kevertetés után a kristályokat szűrjük, vízzel mossuk. A kapott nyers terméket átkristályosítjuk.

Példa száma	Név	Összegképlet	Kristályosítási oldószer, Op.°C	Termelés (%)
26	5-(4-amino-3-metil-fenil)-9H-8-metil-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ (307,36)	dimetil-formamid 262-264	64
Módszer: A	Elemanalízis számított: 70,34 (%) mért: 69,99 (%)			
	C H N 5,58 (%) 13,67 (%) 5,38 (%) 13,25 (%)			
	¹ H NMR ((CD ₃) ₂ SO) δ 7,20 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,10 (1H, dd, J=8,2 Hz és J=2,0 Hz), 7,03 (1H, s), 6,69 (1H, s), 6,62 (1H, s), 6,11 (1H, d, J=0,7 Hz), 6,05 (1H, s), 5,24 (2H, széles s), 3,34 (1H, d, J=12,0 Hz), 2,69 (1H, d, J=12,0 Hz), 2,07 (3H, s), 2,01 (3H, s).			
27.	(±)-7-acetil-5-(4-amino-3-metil-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ (351,41)	acetonitril 121-123	75
Módszer: A	Elemanalízis számított: 68,36 (%) mért: 67,51 (%)			
	C H N 6,02 (%) 11,96 (%) 5,81 (%) 12,16 (%)			
	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7,47 (1H, s), 7,31 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,76 (1H, s), 6,66 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,58 (1H, s), 5,99 (2H, m), 5,22 (1H, m), 4,08 (2H, széles s), 2,66 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,01 (3H, s), 1,31 (3H, d, J=6,2 Hz).			
28.	(±)-5-(3-metil-4-amino-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-7-propionil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h]-[2,3]benzodiazepin	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃ (365,44)	acetonitril 170-172	78
Módszer: A	Elemanalízis számított: 69,02 (%) mért: 69,00 (%)			
	C H N 6,34 (%) 11,50 (%) 6,28 (%) 11,23 (%)			
	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7,46 (1H, széles s), 7,33 (1H, dd, J=8,2 Hz és J=1,8 Hz), 6,76 (1H, s), 6,66 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,57 (1H, s), 6,00 (1H, d, J=1,3 Hz), 5,95 (1H, d, J=1,3 Hz), 5,21 (1H, m), 4,05 (2H, széles s), 2,65 (2H, m), 2,47 (1H, m), 2,19 (1H, m), 2,18 (3H, s), 1,30 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,03 (3H, t, J=7,5 Hz).			

Példa száma	Név	Összegképlet	Kristályosítási oldószer, Op. °C	Termelés (%)
29.	(±)-5-(4-amino-3-metil-fenil)-7-(N-ciklo-propil-karbamoil)-7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃ (392,46)	dietil-éter 179-181	60
Módszer: B	Elemanalízis számított: C 67,33 (%) H 6,16 (%) N 14,28 (%) mért: C 67,29 (%) H 6,13 (%) N 14,10 (%) ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7,29 (1H, s), 7,23 (1H, dd, J=8,2 Hz és J=1,6 Hz), 6,72 (1H, s), 6,66 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,57 (1H, s), 6,08 (1H, széles s), 5,98 (1H, s), 5,95 (1H, d, J=0,8 Hz), 5,16 (1H, m), 3,95 (2H, széles s), 2,81 (1H, dd, J=14,1 Hz és J=4,5 Hz), 2,64 (2H, m), 2,18 (3H, s), 1,15 (3H, d, J=6,3 Hz), 0,71 (2H, m), 0,51 (2H, m).			
30.	(±)-5-(4-amino-3-metil-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-7-(N-metoxi-karbamoil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₄ (382,42)	etanol 150-152	78
Módszer: A	Elemanalízis számított: C 62,82 (%) • H 5,80 (%) N 14,65 (%) mért: C 62,49 (%) H 5,83 (%) N 14,35 (%) ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 8,30 (1H, s), 7,26 (1H, széles s), 7,25 (1H, dd, J=8,2 Hz és J=2,2 Hz), 6,75 (1H, s), 6,67 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,59 (1H, s), 6,01 (1H, d, J=1,5 Hz), 5,98 (1H, d, J=1,5 Hz), 5,18 (1H, m), 3,77 (3H, s), 2,70 (2H, m), 2,20 (3H, s), 1,23 (3H, d, J=6,2 Hz).			
31.	(±)-5-(4-amino-3-metil-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-7-(N-metil-karbamoil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3] benzodiazepin	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃ (366,42)	acetonitril 177-180	72
Módszer: A	Elemanalízis számított: C 65,56 (%) H 6,05 (%) N 15,29 (%) mért: C 64,91 (%) H 6,03 (%) N 14,98 (%) ¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7,34 (1H, s), 7,25 (1H, dd, J=8,2 Hz és J=2,4 Hz), 6,73 (1H, s), 6,66 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,58 (1H, s), 5,97 (1H, d, J=1,1 Hz), 5,95 (1H, d, J=1,1 Hz), 5,87 (1H, m), 5,17 (1H, m), 3,98 (2H, széles s), 2,84 (3H, d, J=4,8 Hz), 2,81 (1H, dd, J=14,2 Hz és J=4,7 Hz), 2,64 (1H, dd, J=14,0 Hz és J=10,2 Hz), 2,18 (3H, s), 1,15 (3H, d, J=6,3 Hz).			

Példa száma	Név	Összegképlet	Kristályosítási oldószer, Op.°C	Termelés (%)												
32.	(±)-7-acetil-5-(4-amino-3-metil-fenil)-7,8-dihidro-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-8-karbonsav-amid	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₄ (380,41)	acetonitril 177-180	72												
Módszer: A	<table><tr><td>Elemanalízis</td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>számított:</td><td>63,15 (%)</td><td>5,30 (%)</td><td>14,73 (%)</td></tr><tr><td>mért:</td><td>62,30 (%)</td><td>5,05 (%)</td><td>14,29 (%)</td></tr></table> <p>¹H NMR ((CD₃))SO δ 7,30 (1H, d, J=1,3 Hz), 7,18 (1H, dd, J=8,3 Hz és J=1,9 Hz), 7,07 (2H, széles s), 6,98 (1H, s), 6,64 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,60 (1H, s), 6,10 (1H, d, J=0,6 Hz), 6,06 (1H, s), 5,51 (2H, széles s), 5,24 (1H, dd, J=12,3 Hz és J=5,0 Hz), 3,03 (1H, dd, J=13,7 Hz és J=5,0 Hz), 2,74 (1H, t, J=13,0 Hz), 2,08 (3H, s), 2,00 (3H, s).</p>				Elemanalízis	C	H	N	számított:	63,15 (%)	5,30 (%)	14,73 (%)	mért:	62,30 (%)	5,05 (%)	14,29 (%)
Elemanalízis	C	H	N													
számított:	63,15 (%)	5,30 (%)	14,73 (%)													
mért:	62,30 (%)	5,05 (%)	14,29 (%)													
33.	5-(4-amino-3-metil-fenil)-8-ciano-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₂ (318,34)	acetonitril 252-255	54												
Módszer: B	<table><tr><td>Elemanalízis</td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>számított:</td><td>67,92 (%)</td><td>4,43 (%)</td><td>17,60 (%)</td></tr><tr><td>mért:</td><td>67,66 (%)</td><td>4,30 (%)</td><td>17,02 (%)</td></tr></table> <p>¹H NMR ((CD₃))SO δ 7,27 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,19 (1H, s), 7,15 (1H, dd, J=8, Hz és J=1,8 Hz), 6,82 (1H, s), 6,65 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,18 (1H, d, J=0,7 Hz), 6,12 (1H, d, J=0,7 Hz), 5,58 (2H, széles s), 3,75 (1H, d, J=13,6 Hz), 3,10 (1H, d, J=13,6 Hz), 2,08 (3H, s).</p>				Elemanalízis	C	H	N	számított:	67,92 (%)	4,43 (%)	17,60 (%)	mért:	67,66 (%)	4,30 (%)	17,02 (%)
Elemanalízis	C	H	N													
számított:	67,92 (%)	4,43 (%)	17,60 (%)													
mért:	67,66 (%)	4,30 (%)	17,02 (%)													
34.	5-(4-amino-3-metil-fenil)-8-(szemikarbazono-metil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin	C ₁₉ H ₁₈ N ₆ O ₃ (378,39)	acetonitril 287-291	68												
Módszer: A	<table><tr><td>Elemanalízis</td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>számított:</td><td>60,31 (%)</td><td>4,79 (%)</td><td>22,21 (%)</td></tr><tr><td>mért:</td><td>59,82 (%)</td><td>4,67 (%)</td><td>21,45 (%)</td></tr></table> <p>¹H NMR (CDCl₃) δ 10,54 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,20 (2H, m), 6,82 (2H, széles s), 6,72 (1H, s), 6,64 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,13 (1H, s), 6,03 (1H, s), 5,38 (2H, széles s), 4,42 (1H, d, J=12,5 Hz), 2,56 (1H, d, J=12,5 Hz), 2,09 (3H, s).</p>				Elemanalízis	C	H	N	számított:	60,31 (%)	4,79 (%)	22,21 (%)	mért:	59,82 (%)	4,67 (%)	21,45 (%)
Elemanalízis	C	H	N													
számított:	60,31 (%)	4,79 (%)	22,21 (%)													
mért:	59,82 (%)	4,67 (%)	21,45 (%)													

Példa száma	Név	Összegképlet	Kristályosítási oldószer, Op.°C	Termelés (%)
35.	7-acetil-5-(4-amino-3-metil-fenil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₃ (349,39)	acetonitril 222-223	63
Módszer:	Elemanalízis			
B	C	H	N	
	számított:	68,75 (%)	5,48 (%)	12,03 (%)
	mért:	68,43 (%)	5,42 (%)	11,80 (%)
	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7,28 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,13 (1H, dd, J=8,2 Hz és J=2,0 Hz), 6,73 (1H, s), 6,72 (1H, s), 6,63 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,32 (1H, d, J=1,2 Hz), 6,03 (1H, d, J=1,1 Hz), 5,96 (1H, d, J=1,2 Hz), 3,90 (2H, széles s), 2,27 (3H, d, J=1,2 Hz), 2,23 (3H, s), 2,17 (3H, s).			
36.	5-(4-amino-3-metil-fenil)-7-(N-metil-karbamoil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo-[4,5-h][2,3]benzodiazepin	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃ (364,41)	(terc-butil)-metil-éter 208-209	69
Módszer:	Elemanalízis			
B	C	H	N	
	számított:	65,92 (%)	5,53 (%)	15,37 (%)
	mért:	65,07 (%)	5,48 (%)	14,81 (%)
	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7,20 (1H, d, J=1,1 Hz), 7,10 (1H, dd, J=8,2 Hz és J=1,9 Hz), 6,66 (1H, s), 6,64 (1H, s), 6,63 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,13 (1H, s), 6,03 (1H, q, J=4,8 Hz), 6,00 (1H, széles s), 5,94 (1H, széles s), 3,90 (2H, széles s), 2,93 (3H, d, J=4,9 Hz), 2,21 (3H, s), 2,16 (3H, s).			
37.	5-(4-amino-3-metil-fenil)-7-(N-ciklopropil-karbamoil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo-4,5-h[2,3]benzodiazepin	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₃ (390,45)	etanol 208-209	65
Módszer:	Elemanalízis			
B	C	H	N	
	számított:	67,68 (%)	5,68 (%)	14,35 (%)
	mért:	67,39 (%)	5,69 (%)	13,97 (%)
	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 7,15 (1H, s), 7,08 (1H, dd, J=8,4 Hz és J=2,2 Hz), 6,67 (1H, s), 6,66 (1H, d, J=8,4 Hz), 6,64 (1H, s), 6,22 (1H, s), 6,13 (1H, s), 6,01 (1H, széles s), 5,95 (1H, széles s), 3,85 (2H, széles s), 2,72 (1H, m), 2,22 (3H, d, J=1,1 Hz), 2,17 (3H, s), 0,76 (2H, m), 0,60 (2H, m).			

Példa száma	Név	Összegképlet	Kristályosítási oldószer, Op. °C	Termelés (%)
38.	(±)-7-acetil-5-(4-amino-3-metil-fenil)-8-ciano-7,8-dihidro-8-metil-	$C_{21}H_{20}N_4O_3$	etil-acetát	62
Módszer: C	-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin	(376,42)	156-158	
	Elemanalízis	C	H	N
	számított:	67,01 (%)	5,36 (%)	14,88 (%)
	mért:	64,39 (%)	5,55 (%)	14,42 (%)
	1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,39 (1H, d, J=1,4 Hz), 7,30 (1H, dd, J=2,0 és 8,3 Hz), 6,96 (1H, s), 6,66 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,64 (1H, s), 6,07 (1H, d, J=1,3 Hz), 6,01 (1H, d, J=1,3 Hz), 4,06 (2H, széles s), 3,03 (1H, d, J=14,0 Hz), 2,93 (1H, d, J=14,0 Hz), 2,18 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,81 (3H, s).			
39.	(±)-5-(4-amino-3-metil-fenil)-8-ciano-7,8-dihidro-8-metil-7-propionil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin monohidrát	$C_{22}H_{22}N_4O_3 \cdot H_2O$ (408,46)	dietil-éter 162-163	69
Módszer: C	Elemanalízis	C	H	N
	számított:	64,69 (%)	5,92 (%)	13,72 (%)
	mért:	62,63 (%)	5,62 (%)	13,26 (%)
	1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,39 (1H, s), 7,31 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,97 (1H, s), 6,67 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,63 (1H, s), 6,07 (1H, s), 6,01 (1H, s), 4,06 (2H, széles s), 3,03 (1H, d, J=13,9 Hz), 2,92 (1H, d, J=13,6 Hz), 2,60 (1H, m), 2,56 (1H, m), 2,19 (3H, s), 1,81 (3H, s), 1,10 (3H, t, J=7,4 Hz).			

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű vegyületek

(mely képletben

R^1 jelentése metil-, formil-, karboxil-, cianocsoport, $-CH=NOH$, $-CH=NNHCONH_2$ vagy $-NR^5R^6$ csoport, ahol

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport vagy R^5 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy vagy több további nitrogén-, kén- és/vagy oxigénatomot tartalmazó, telített vagy telítetlen heterociklikus gyűrűt képez;

R^2 jelentése nitro- vagy aminocsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkanoilcsoport vagy $-CO-NR^7R^8$ általános képletű csoport, ahol

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkil- vagy kis szénatomszámú cikloalkilcsoport, vagy R^5 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy vagy több további nitrogén-, kén- és/vagy oxigénatomot tartalmazó, telített vagy telítetlen heterociklikus gyűrűt képez;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

és a pontozott vonalak jelentése a következő:

a C^8-C^9 helyzetben levő kötés egyesítés és a C^8-N^7 helyzetben levő kötés kettőskötés, ha R^3 és R^4 nincs jelen;

a C^8-C^9 helyzetben és a C^8-N^7 helyzetben levő kötés egyesítés, ha R^3 és R^4 jelen van; és

a C^8-C^9 helyzetben levő kötés kettőskötés és a C^8-N^7 helyzetben levő kötés egyesítés, ha R^3 jelen van és R^4 nincs jelen)

és gyógyászati lag alkalmas savaddíciós sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (IA) általános képletű vegyületek (mely képletben R^1 és R^2 jelentése az 1. igénypontban megadott) és gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóik.
3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (IB) általános képletű vegyületek (mely képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése az 1. igénypontban megadott) és gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóik.
4. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (IC) általános képletű vegyületek (mely képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott) és gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóik.
5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben R^2 jelentése aminocsoport.
6. Az 5. igénypont szerinti (IB) általános képletű vegyületek.
7. A 6. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése metil- vagy cianocsoport; R^2 jelentése aminocsoport; R^3 jelentése kis szénatomszámú alkanoilcsoport vagy $-CO-NR^7R^8$ csoport; R^7 jelentése hidrogénatom; R^8 jelentése kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi- vagy kis szénatomszámú cikloalkilcsoport és R^4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.
8. A 7. igénypont szerinti 7-acetil-5-(4-amino-3-metil-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin.

9. A 7. igénypont szerinti alábbi vegyületek:

5-(3-metil-4-amino-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-7-propionil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;

5-(4-amino-3-metil-fenil)-7-(N-ciklopropil-karbamoil)-7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;

~~5-(4-amino-3-metil-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-7-(N-metoxi-karbamoil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;~~

5-(4-amino-3-metil-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-7-(N-metil-karbamoil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;

7-acetil-5-(4-amino-3-metil-fenil)-8-ciano-7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;

5-(4-amino-3-metil-fenil)-8-ciano-7,8-dihidro-8-metil-7-propionil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin.

10. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R^1 jelentése metilcsoport; R^2 jelentése aminocsoport és R^3 jelentése kis szénatomszámú alkanoilcsoport vagy $-CO-NR^7R^8$ csoport; R^7 jelentése hidrogénatom és R^8 jelentése kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, vagy kis szénatomszámú cikloalkilcsoport.

11. A 10. igénypont szerinti alábbi vegyületek:

7-acetil-5-(4-amino-3-metil-fenil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;

5-(4-amino-3-metil-fenil)-7-(N-metil-karbamoil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;

5-(4-amino-3-metil-fenil)-7-(N-ciklopropil-karbamoil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin.

12. Eljárás (I) általános képletű vegyületek

(mely képletben

R^1 jelentése metil-, formil-, karboxil-, cianocsoport, $-CH=NOH$, $-CH=NNHCONH_2$ vagy $-NR^5R^6$ csoport, ahol

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport vagy R^5 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy vagy több további nitrogén-, kén- és/vagy oxigénatomot tartalmazó, telített vagy telítetlen heterociklikus gyűrűt képez;

R^2 jelentése nitro- vagy aminocsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkanoilcsoport vagy $-CO-NR^7R^8$ általános képletű csoport, ahol

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkil- vagy kis szénatomszámú cikloalkilcsoport, vagy R^5 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy vagy több további nitrogén-, kén- és/vagy oxigénatomot tartalmazó, telített vagy telítetlen heterociklikus gyűrűt képez;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

és a pontozott vonalak jelentése a következő:

a C^8-C^9 helyzetben levő kötés egyesítés és a C^8-N^7 helyzetben levő kötés kettőskötés, ha R^3 és R^4 nincs jelen;

a C^8-C^9 helyzetben és a C^8-N^7 helyzetben levő kötés egyesítés, ha R^3 és R^4 jelen van; és

a C^8-C^9 helyzetben levő kötés kettőskötés és a C^8-N^7 helyzetben levő kötés egyesítés, ha R^3 jelen van és R^4 nincs jelen)

és gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóik előállítására,

a z z a l j e l l e m e z v e , h o g y

- a.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körébe tartozó (III) képletű 8-formil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin előállítása esetén, a (II) képletű 8-metil-5-(4-nitro-3-metil-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint oxidáljuk; vagy
- b.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (IV) képletű 5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin-8-karbonsav előállítása esetén, a (III) képletű 8-formil-5-(3-metil-4-nitro-fenil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint oxidáljuk; vagy
- c.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (V) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben Y jelentése kilépő csoport), a (IV) képletű vegyületet az Y csoport bevitelére alkalmas szerrel reagáltatjuk; vagy
- d.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (VI) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben R^7 és R^8 jelentése a tárgyi körben megadott), a (IV) képletű karbonsavat vagy (V) általános képletű reakcióképes származékát valamely HNR^7R^8 általános képletű aminnal reagáltatjuk; vagy
- e.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (VII) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben $R^{1'}$ jelentése cianocsoport, $-CHNOH$ vagy $-CH=NHCONH_2$ csoport), a (III) képletű vegyületben a formilcsoportot $R^{1'}$ csoporttá alakítjuk; vagy

- f.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (VIII) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben R^1 és R^4 jelentése a tárgyi körben megadott), a C^8-N^7 kettőskötést addícióval vagy redukcióval telítjük; vagy
-
- g.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (IX) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben R^3 jelentése kis szénatomszámú alkanoilcsoport), valamely (VIII) általános képletű vegyületet kis szénatomszámú alkanoilcsoport bevitelére képes szerrel reagáltatunk; vagy
- h.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (X) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben Y jelentése kilépő csoport és R^1 és R^4 jelentése a tárgyi körben megadott), valamely (VIII) általános képletű vegyületet az Y csoport bevitelére képes szerrel reagáltatunk; vagy
- i.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (XI) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben R^1 , R^4 , R^7 és R^8 jelentése a tárgyi körben megadott), valamely (X) általános képletű vegyületet vagy a megfelelő szabad karbonsavat valamely HNR^7R^8 általános képletű aminnal reagáltatunk;
- j.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (XII) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben Z jelentése kilépő csoport), a (II) képletű vegyületet a Z csoport bevitelére alkalmas szerrel reagáltatjuk;

k.) az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező (XIII) általános képletű vegyületek előállítása esetén (mely képletben R^7 és R^8 jelentése a fent megadott), valamely (XII) általános képletű vegyületet valamely HNR^7R^8 általános képletű aminnal reagáltatunk; vagy

l.) R^2 helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén, a megfelelő R^2 helyén nitrocsoportot tartalmazó vegyületet redukáljuk;

és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sóvá alakítunk vagy savaddíciós sójából felszabadítunk.

13. A 12. igénypont l.) szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy valamely (II), (VII), (IX), (XI), (XII) vagy (XIII) általános képletű vegyületet redukálunk.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a redukciót ón(II)kloriddal, nátrium-ditionittal vagy katalitikus körülmények között végezzük el.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy Raney-nikkel, palládium vagy platina-katalizátort és hidrogénforrásként hidrogént, hidrazint, hidrazin-hidrátot, hangyasavat, trialkil-ammónium-formiátot vagy alkálifém-formiátot alkalmazunk.

16. Gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely (I) általános képletű vegyületet

(mely képletben

R^1 jelentése metil-, formil-, karboxil-, cianocsoport, $-\text{CH}=\text{NOH}$, $-\text{CH}=\text{NNHCONH}_2$ vagy $-\text{NR}^5\text{R}^6$ csoport, ahol

R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport vagy R^5 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy vagy több további nitrogén-, kén- és/vagy oxigénatomot tartalmazó, telített vagy telítetlen heterociklikus gyűrűt képez;

R^2 jelentése nitro- vagy aminocsoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkanoilcsoport vagy $-\text{CO}-\text{NR}^7\text{R}^8$ általános képletű csoport, ahol

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkil- vagy kis szénatomszámú cikloalkilcsoport, vagy R^5 és R^6 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódik, 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy vagy több további nitrogén-, kén- és/vagy oxigénatomot tartalmazó, telített vagy telítetlen heterociklikus gyűrűt képez;

R^4 jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

és a pontozott vonalak jelentése a következő:

a C^8-C^9 helyzetben levő kötés egyesítés és a C^8-N^7 helyzetben levő kötés kettőskötés, ha R^3 és R^4 nincs jelen;

a C^8-C^9 helyzetben és a C^8-N^7 helyzetben levő kötés egyesítés, ha R^3 és R^4 jelen van; és

a C^8-C^9 helyzetben levő kötés kettőskötés és a C^8-N^7 helyzetben levő kötés egyesítés, ha R^3 jelen van és R^4 nincs jelen)

vagy gyógyászati alkalmas savaddíciós sóját és inert szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokat tartalmaz.

17. A 16. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként R^2 helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet tartalmaz.

18. A 17. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként (IB) általános képletű vegyületet tartalmaz.

19. A 18. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként olyan (IB) általános képletű vegyületet tartalmaz, amelyben R^1 jelentése metil- vagy cianocsoport; R^2 jelentése aminocsoport; R^3 jelentése kis szénatomszámú alkanoilcsoport vagy $-CO-NR^7R^8$ csoport; R^7 jelentése hidrogénatom; R^8 jelentése kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi- vagy kis szénatomszámú cikloalkilcsoport és R^4 jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport.

20. A 19. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként 7-acetil-5-(4-amino-3-metil-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepint tartalmaz.

21. A 19. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely alábbi (IB) általános képletű vegyületet tartalmaz:

5-(3-metil-4-amino-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-7-propionil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;

5-(4-amino-3-metil-fenil)-7-(N-ciklopropil-karbamoil)-7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;

5-(4-amino-3-metil-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-7-(N-metoxi-karbamoil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;

5-(4-amino-3-metil-fenil)-7,8-dihidro-8-metil-7-(N-metil-karbamoil)-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;

7-acetil-5-(4-amino-3-metil-fenil)-8-ciano-7,8-dihidro-8-metil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;

5-(4-amino-3-metil-fenil)-8-ciano-7,8-dihidro-8-metil-7-propionil-9H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin.

22. A 16. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként olyan (IC) általános képletű vegyületet tartalmaz, amelyben R^1 jelentése metilcsoport; R^2 jelentése aminocsoport és R^3 jelentése kis szénatomszámú alkanoilcsoport vagy $-CO-NR^7R^8$ csoport; R^7 jelentése hidrogénatom és R^8 jelentése kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, vagy kis szénatomszámú cikloalkilcsoport.

23. A 22. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely hatóanyagként valamely alábbi (IC) általános képletű vegyületet tartalmaz:

7-acetil-5-(4-amino-3-metil-fenil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;
 5-(4-amino-3-metil-fenil)-7-(N-metil-karbamoil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin;
 5-(4-amino-3-metil-fenil)-7-(N-ciklopropil-karbamoil)-8-metil-7H-1,3-dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepin.

24. A 16-23. igénypont szerinti, neuroprotektív, mindenféle akut és krónikus neurodegenerációval járó tünet kezelésére, mint pl. Parkinson-betegség, Alzheimer-kór, amiotróp laterális szklerózis, gutaütés, akut fejsérülés, epilepszia kezelésére, görcsoldásra, fájdalomcsillapításra, hányás befolyásolására, skizofrénia kezelésére, migrén ellen, vizeelési problémák kezelésére szolgáló, anxiolitikus hatású, gyógyszer visszavonási tünetek és a parkinsonizmus tüneteinek enyhítésére alkalmas gyógyászati készítmény.

25. Eljárás a 16-23. igénypontok bármelyike szerinti gyógyászati készítmények előállítására,
 a z z a l j e l l e m e z v e , hogy
 valamely (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját inert szilárd vagy folyékony gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverjük és a keveréket galenikus formára hozzuk.

26. (I) általános képletű vegyületek, vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóik felhasználása neuroprotektív, mindenféle akut és krónikus neurodegenerációval járó tünet kezelésére, mint pl. Parkinson-betegség, Alzheimer-kór, amiotróp laterális szklerózis, gutaütés, akut fejsérülés, epilepszia kezelésére, görcsoldásra, fájdalomcsillapításra, hányás befolyásolására, skizofrénia kezelésére, migrén ellen, vizeleti problémák kezelésére szolgáló, anxiolitikus hatású, gyógyszer visszavonási tünetek és a parkinsonizmus tüneteinek enyhítésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

27. A 26. igénypont szerinti betegségek kezelési eljárása, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a kezelésre rászoruló betegnek valamely (I) általános képletű vegyületet, vagy gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját hatékony mennyiségben beadjuk.



EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

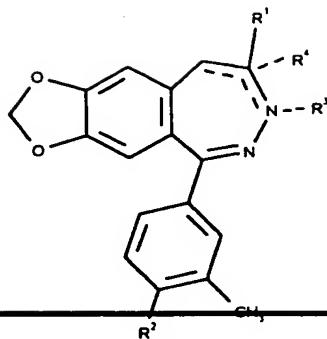
A handwritten signature in black ink, likely belonging to a representative of EGIS.

A handwritten signature in black ink, located at the bottom left of the page.

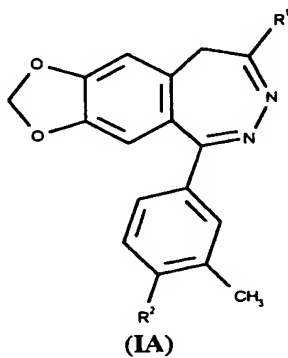
P9902291

28079

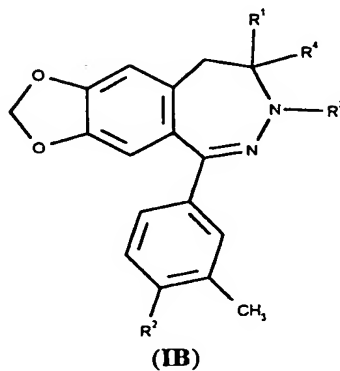
1/6



(I)

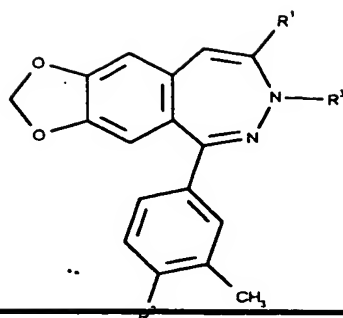


(IA)

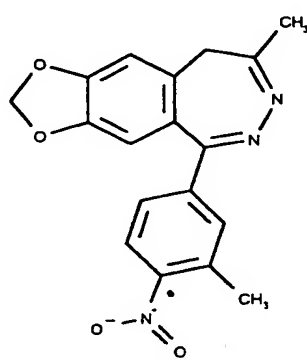


(IB)

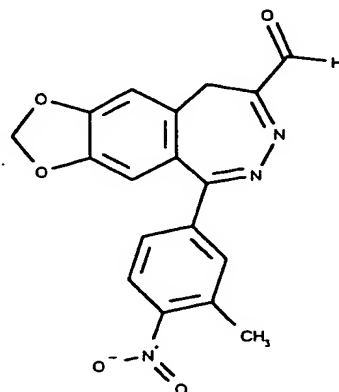
h



(IC)

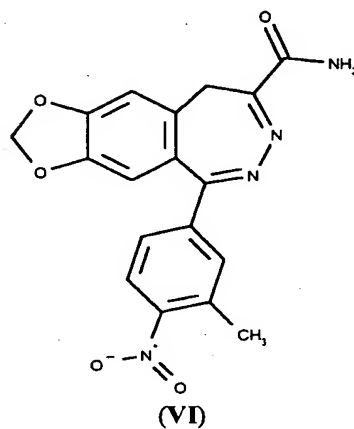
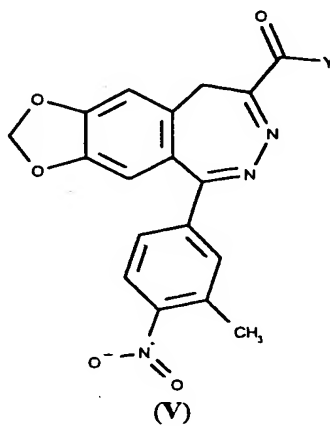
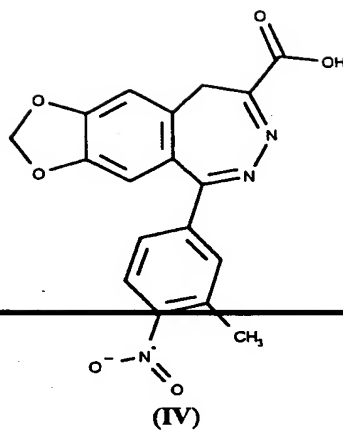


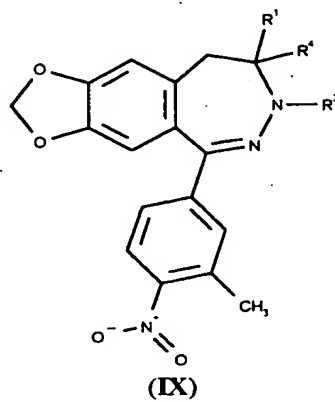
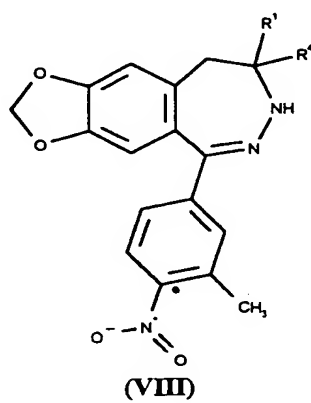
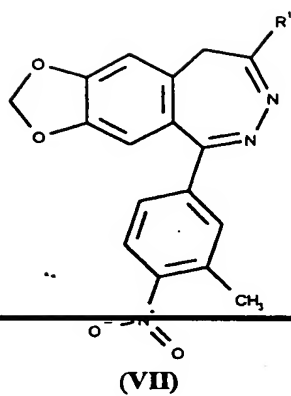
(II)



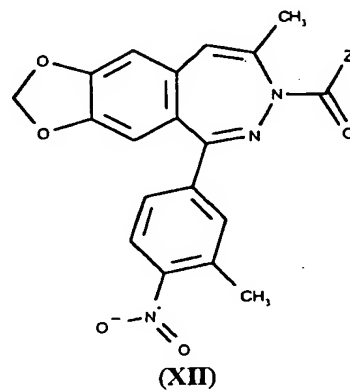
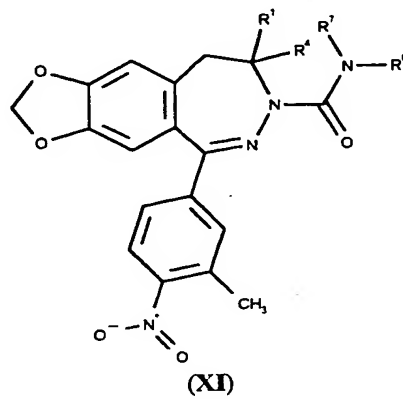
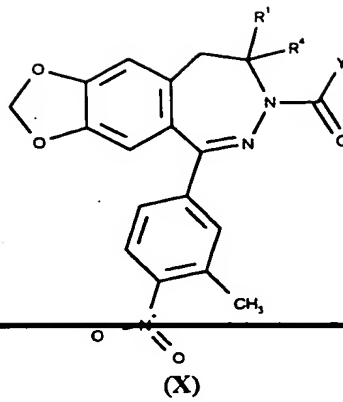
(III)

h

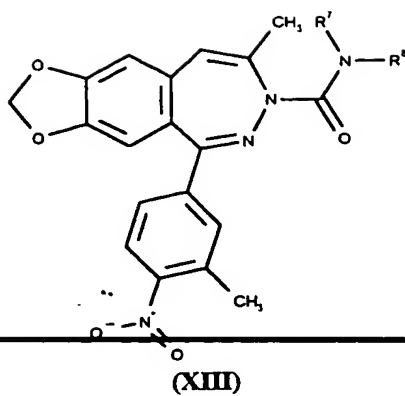




5 / 6



EGIS
EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.
[Handwritten signature]




EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.